

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xalatan 0,005% w/v οφθαλμικές σταγόνες διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα 100 ml οφθαλμικές σταγόνες διάλυμα περιέχουν 0,005 g latanoprost.

Κάθε σταγόνα περιέχει περίπου 1,5 μικρογραμμάρια latanoprost.

Έκδοχο: Χλωριούχο βενζαλκόνιο 0,02% w/v συμπεριλαμβάνεται ως συντηρητικό.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Το διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και οφθαλμική υπερτονία.

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και παιδιατρικό γλαύκωμα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων ατόμων):

Η συνιστώμενη δόση είναι μία οφθαλμική σταγόνα στον προσβεβλημένο οφθαλμό ή οφθαλμούς, μία φορά ημερησίως. Το καλύτερο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται όταν το Xalatan χορηγείται το βράδυ.

Το Xalatan δεν πρέπει να χορηγείται περισσότερο από μία φορά ημερησίως δεδομένου ότι η συχνότερη χορήγηση μειώνει το αποτέλεσμα της μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Σε περίπτωση που παραλειφθεί κάποια δόση, η θεραπεία συνεχίζεται με την επόμενη δόση ως συνήθως.

Όπως συμβαίνει με όλες τις οφθαλμικές σταγόνες, για τη μείωση της ενδεχόμενης συστηματικής απορρόφησης συνιστάται ο δακρυϊκός ασκός να συμπιέζεται στον έσω κανθό (απόφραξη δακρυϊκού σημείου) για ένα λεπτό. Αυτό θα πρέπει να εκτελείται αμέσως μετά την ενστάλαξη της κάθε σταγόνας.

Οι φακοί επαφής θα πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων και μπορούν να επανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που χορηγείται περισσότερο από ένα τοπικό οφθαλμολογικό φάρμακο, τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Οι οφθαλμικές σταγόνες Xalatan μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιατρικούς ασθενείς, με δοσολογία ίδια με αυτήν των ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για πρόωρα νήπια (με ηλικία κύησης μικρότερη των 36 εβδομάδων). Τα δεδομένα από την ηλικιακή ομάδα < 1 έτους (4 ασθενείς) είναι περιορισμένα (βλέπε Παράγραφο 5.1).

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του Xalatan.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Xalatan μπορεί σταδιακά να αλλάξει το χρώμα του οφθαλμού αυξάνοντας την ποσότητα της καφέ χρωστικής στην ίριδα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν γνώση για το ενδεχόμενο μόνιμης αλλαγής στο χρώμα των ματιών τους. Η ετερόπλευρη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ετεροχρωμία.

Η αλλαγή στο χρώμα των ματιών έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μικτών χρωμάτων, δηλ. μπλε-καφέ, γκρι-καφέ, κίτρινο-καφέ ή πράσινο-καφέ. Σε μελέτες με latanoprost, η έναρξη της αλλαγής παρατηρείται συνήθως εντός του πρώτου οκταμήνου της θεραπείας, σπάνια κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή του τρίτου έτους και δεν έχει παρατηρηθεί μετά το τέταρτο έτος της θεραπείας. Ο ρυθμός εξέλιξης της χρώσης της ίριδας ελαττώνεται με το πέρασμα του χρόνου και σταθεροποιείται μέχρι τα πέντε χρόνια. Η επίπτωση της αυξημένης χρώσης πέραν των πέντε ετών δεν έχει εκτιμηθεί. Σε μία ανοικτή, πενταετή μελέτη για την ασφάλεια της latanoprost, το 33% των ασθενών ανέπτυξαν χρώση της ίριδας (βλ. 4.8). Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας είναι ελαφράς μορφής στις περισσότερες περιπτώσεις και συχνά δεν παρατηρείται κλινικά. Η συχνότητα σε ασθενείς με ίριδες ανάμικτου χρώματος κυμαίνεται από 7 μέχρι 85%, με τη μεγαλύτερη συχνότητα σε ίριδες χρώματος κίτρινο-καφέ. Σε ασθενείς με ομοιογενώς μπλε μάτια δεν παρατηρήθηκε αλλαγή και σε ασθενείς με ομοιογενώς γκρι, πράσινα ή καφέ μάτια, η αλλαγή αυτή σπάνια παρατηρήθηκε.

Η αλλαγή αυτή οφείλεται σε αυξημένη περιεκτικότητα μελανίνης στα στρωματικά μελανοκύτταρα της ίριδας και όχι σε αύξηση στον αριθμό των μελανοκυττάρων. Χαρακτηριστικά, η καφέ χρώση γύρω από την κόρη εξαπλώνεται ομόκεντρα προς την περιφέρεια στους προσβεβλημένους οφθαλμούς ωστόσο ολόκληρη η ίρις ή τμήματα αυτής μπορούν να προσλάβουν πιο καφετί χρώμα. Καμιά περαιτέρω αύξηση στην καφέ χρωστική της ίριδας δεν έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν έχει συσχετισθεί με κανένα σύμπτωμα ή παθολογική αλλαγή σε κλινικές μελέτες μέχρι σήμερα.

Ούτε οι σπίλοι ούτε οι φακίδες της ίριδας έχουν επηρεαστεί από τη θεραπεία. Συσσώρευση χρωστικής στο δοκιδωτό δίκτυο του διηθητικού ηθμού (trabecular meshwork) ή σε άλλο σημείο στον πρόσθιο θάλαμο δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Με βάση την 5ετή κλινική εμπειρία, δεν έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη χρώση της ίριδας, έχει δυσμενείς κλινικές επιπτώσεις και το Xalatan μπορεί να συνεχιστεί σε περίπτωση που προκύψει αυξημένη χρώση της ίριδας. Εν τούτοις οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά και ανάλογα με την κλινική τους κατάσταση, η θεραπεία με Xalatan μπορεί να διακοπεί.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Xalatan σε χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, σε γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σε ψευδοφακικούς ασθενείς και σε χρωστικό γλαύκωμα. Δεν υπάρχει εμπειρία με Xalatan σε φλεγμονώδεις και νεοαγγειακό γλαύκωμα ή σε φλεγμονώδεις οφθαλμικές καταστάσεις. Το Xalatan εμφανίζει μικρή ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού, ωστόσο δεν υπάρχει εμπειρία σε περιπτώσεις οξείας προσβολής γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως, συνιστάται η χρήση του Xalatan να εφαρμόζεται με προσοχή στις περιπτώσεις αυτές μέχρις ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από μελέτες στη χρήση του Xalatan κατά την περιεγχειρητική περίοδο της επέμβασης καταρράκτη. Το Xalatan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Το Xalatan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας και θα πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις ενεργής κερατίτιδας από ιό του απλού έρπητα και σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ερπητικής κερατίτιδας που σχετίζεται ιδιαίτερα με ανάλογα προσταγλανδίνης.

Αναφορές για οίδημα ωχράς κηλίδας έχουν γίνει (βλέπε 4.8) κυρίως σε ασθενείς με αφακία, σε ασθενείς με ψευδοφακία και ρήξη οπισθίου περιφακίου ή με ενδοφακό στον πρόσθιο θάλαμο ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας, (όπως διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς). Το Xalatan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αφακία, σε ασθενείς με ψευδοφακία και ρήξη οπίσθιου περιφακίου ή με ενδοφακό στον πρόσθιο θάλαμο ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας.

Σε ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα, το Xalatan μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από ασθενείς με άσθμα, ωστόσο κάποιες περιπτώσεις έξαρσης άσθματος και/ή δύσπνοιας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Οι ασθενείς με άσθμα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή μέχρις ότου υπάρξει επαρκής εμπειρία, βλ. επίσης 4.8.

Έχει παρατηρηθεί αποχρωμάτωση του περικογχικού δέρματος, με τις περισσότερες αναφορές σε Ιάπωνες ασθενείς. Η μέχρι σήμερα εμπειρία δείχνει ότι η αποχρωμάτωση του περικογχικού δέρματος δεν είναι μόνιμη και σε μερικές περιπτώσεις έχει υποστρέψει ενώ συνεχίζεται η θεραπεία με Xalatan.

Η latanoprost μπορεί σταδιακά να αλλάξει τις βλεφαρίδες και τις λεπτές τρίχες στον υπό θεραπεία οφθαλμό και τις περιοφθαλμικές δομές. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού των βλεφαρίδων ή των τριχών καθώς και την ανάπτυξη βλεφαρίδων με λανθασμένη κατεύθυνση. Οι αλλαγές στις βλεφαρίδες είναι αναστρέψιμες με την διακοπή της θεραπείας.

Το Xalatan περιέχει χλωριούχο βενζαλκόνιο, το οποίο χρησιμοποιείται συχνά ως συντηρητικό σε οφθαλμολογικά προϊόντα. Έχει αναφερθεί ότι το χλωριούχο βενζαλκόνιο προκαλεί στικτή κερατοειδοπάθεια και/ή τοξική, ελκωτική κερατοειδοπάθεια, είναι πιθανόν να προκαλέσει ερεθισμό στον οφθαλμό και είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Απαιτείται στενή παρακολούθηση όταν γίνεται συχνή ή παρατεταμένη χρήση του Xalatan σε ασθενείς με ξηροφθαλμία, ή σε καταστάσεις όπου υπάρχει διαταραχή και καταστολή της λειτουργίας του κερατοειδούς. Επειδή το χλωριούχο βενζαλκόνιο μπορεί να απορροφηθεί από τους φακούς επαφής, αυτοί πρέπει να αφαιρούνται πριν τη χρήση του Xalatan, μπορούν όμως να επανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από την ηλικιακή ομάδα < 1 έτους (4 ασθενείς) είναι πολύ περιορισμένα (βλέπε Παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για πρόωρα νήπια (με ηλικία κύησης μικρότερη των 36 εβδομάδων).

Σε παιδιά ηλικίας από 0 έως < 3 ετών, που πάσχουν κυρίως από Πρωτοπαθές Συγγενές Γλαύκωμα, η εγχείρηση (π.χ. τραμπεκουλεκτομή/γωνιοτομή) παραμένει η θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η μακροχρόνια ασφάλεια στα παιδιά δεν έχει αποδειχθεί προς το παρόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία αλληλεπιδράσεων.

Υπήρξαν αναφορές παράδοξων αυξήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά από την ταυτόχρονη οφθαλμική χορήγηση δύο αναλόγων προσταγλανδίνης. Συνεπώς, η χρήση δύο ή περισσότερων προσταγλανδινών, αναλόγων προσταγλανδίνης ή παραγώγων προσταγλανδίνης δε συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα, η latanoprost δεν έχει βρεθεί να παρουσιάζει επιδράσεις στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. λήμμα 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Κύηση

Η ασφάλεια του ιδιοσκευάσματος αυτού για χρήση σε έγκυες γυναίκες δεν έχει διαπιστωθεί. Έχει δυνητικά επικίνδυνες φαρμακολογικές επιδράσεις σε σχέση με την πορεία της κύησης, το έμβρυο ή το νεογνό. Επομένως το Xalatan δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία

Η latanoprost και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα, επομένως το Xalatan δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν ή ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Όμοια με άλλα οφθαλμολογικά σκευάσματα, η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων μπορεί να προκαλέσει παροδικό θάμβος οράσεως. Μέχρι την υποχώρηση του συμπτώματος, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζεται με το οφθαλμικό σύστημα. Σε μία ανοικτή πενταετή μελέτη για την ασφάλεια της latanoprost, το 33% των ασθενών παρουσίασαν χρώση της ίριδας (βλ. 4.4). Άλλες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά παροδικές και παρατηρούνται κατά τη χορήγηση της δόσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται με βάση τη συχνότητα που παρατηρούνται, ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), μη συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Μη γνωστές: Ερπητική κερατίτιδα.

Οφθαλμικές Διαταραχές:

Πολύ συχνές: Αυξημένη χρώση της ίριδας, ήπια έως μέτρια υπεραιμία του επιπεφυκότα, οφθαλμικός ερεθισμός (αίσθημα καύσου, αίσθηση ύπαρξης άμμου στον οφθαλμό, κνησμός, αίσθημα νυγμού και ελαφρά αίσθηση ξένου σώματος), αλλαγές στις βλεφαρίδες και στις λεπτές τρίχες (αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού) (μεγάλη πλειοψηφία αναφορών σε πληθυσμό Ιαπώνων).

Συχνές: Παροδικές διάστικτες επιθηλιακές διαβρώσεις, τις περισσότερες φορές χωρίς συμπτώματα, βλεφαρίτιδα, οφθαλμικός πόνος.

Μη συχνές: Οίδημα βλέφαρου, ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, θάμβος όρασης, επιπεφυκίτιδα.

Σπάνιες: Ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα (η πλειονότητα των αναφορών σε ασθενείς με συνυπάρχοντες προδιαθεσικούς παράγοντες), οίδημα της ωχράς κηλίδας, συμπτωματικό οίδημα του κερατοειδούς και διαβρώσεις, περικογχικό οίδημα, βλεφαρίδες σε λανθασμένη κατεύθυνση, που μερικές φορές προκαλούν οφθαλμικό ερεθισμό, επιπλέον σειρά βλεφαρίδων στο άνοιγμα των μείβομιανών αδένων (διστοιχίασις), φωτοφοβία.

Πολύ σπάνιες: Περικογχικές και βλεφαρικές μεταβολές που οδηγούν σε εμβάθυνση των βλεφαρικών αυλακώσεων.

Μη γνωστές: Κύστη της ίριδας.

Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος:

Μη γνωστές: Κεφαλαλγία, ζάλη.

Καρδιακές Διαταραχές:

Πολύ σπάνιες: Επιδείνωση στηθάγχης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο.

Μη γνωστές: Αίσθημα παλμών.

Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου:

Σπάνιες: Άσθμα, έξαρση άσθματος και δύσπνοια.

Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού:

Μη συχνές: Δερματικό εξάνθημα.

Σπάνιες: Τοπική δερματική αντίδραση στα βλέφαρα, σκούρα χρώση του δέρματος της περιοχής των βλεφάρων.

Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού:

Μη γνωστές: Μυαλγία, αρθραλγία.

Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης:

Πολύ σπάνιες: Θωρακικό άλγος.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιπτώσεις ασβέστωσης του κερατοειδούς σε συσχέτιση με τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν φωσφορικά σε ορισμένους ασθενείς με σημαντικά κατεστραμμένους κερατοειδείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε δύο βραχυπρόθεσμες κλινικές δοκιμές (≤ 12 εβδομάδες), που συμπεριέλαβαν 93 (25 και 68) παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων και δεν εντοπίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα βραχυπρόθεσμα προφίλ ασφαλείας σε

διαφορετικές παιδιατρικές υποομάδες ήταν επίσης παρόμοια (βλέπε Παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στον παιδιατρικό πληθυσμό από ότι στον ενηλίκων, ήταν: ρινοφαρυγγίτιδα και πυρεξία.

4.9 Υπερδοσολογία

Εκτός από τον οφθαλμικό ερεθισμό και την υπεραιμία του επιπεφυκότα καμία άλλη οφθαλμική παρενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί από υπερδοσολογία με Xalatan.

Σε περίπτωση που το Xalatan ληφθεί τυχαία από το στόμα οι εξής πληροφορίες μπορεί να προβούν χρήσιμες: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 125 μικρογραμμάρια latanoprost. Πάνω από το 90% μεταβολίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης διέλευσης μέσω του ήπατος. Η ενδοφλέβια έγχυση 3 μικρογραμμάτων/κιλό σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε συμπτώματα, ωστόσο η δόση των 5,5-10 μικρογραμμάτων/κιλό προκάλεσε ναυτία, κοιλιακό πόνο, ζάλη, κόπωση, εξάψεις και εφίδρωση. Σε πιθήκους η latanoprost έχει εγχυθεί ενδοφλεβίως σε δόσεις μέχρι 500 μικρογραμμάρια/κιλό χωρίς σημαντική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η ενδοφλέβια χορήγηση της latanoprost σε πιθήκους έχει συσχετισθεί με παροδικό βρογχόσπασμο. Ωστόσο, σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας βρογχικό άσθμα, η latanoprost δεν προκάλεσε βρογχόσπασμο όταν εφαρμόστηκε τοπικά στους οφθαλμούς σε δόση επτά φορές την κλινική δόση του Xalatan.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Xalatan, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα (Κωδικός ATC): S01EE01

Η δραστική ουσία latanoprost, ανάλογο της προσταγλανδίνης F_{2a} , είναι εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων prostanoïd FP που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού. Η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης στον άνθρωπο αρχίζει περίπου τρεις μέχρι τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση και το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μετά από 8-12 ώρες. Η μείωση της πίεσης διατηρείται για διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών.

Μελέτες σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο υποδηλώνουν ότι ο κυριότερος μηχανισμός της δράσης του είναι η αυξημένη ραγοειδοσκληρική εκροή, αν και κάποια αύξηση στην ευκολία της εκροής (μείωση στην αντίσταση της εκροής) έχει αναφερθεί στον άνθρωπο.

Από κεντρικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι το Xalatan είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία. Επιπλέον, έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες, για τη διερεύνηση της χρήσης σε συνδυασμό. Αυτές περιλαμβάνουν μελέτες από τις οποίες φαίνεται ότι η latanoprost είναι αποτελεσματική σε συνδυασμό με βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές (timolol). Βραχυχρόνιες μελέτες (διάρκειας 1 ή 2 εβδομάδων) υποδηλώνουν ότι η δράση της latanoprost είναι προσθετική σε συνδυασμό με αδρενεργικούς αγωνιστές (dipivalyl epinephrine), αναστολείς καρβονικής ανυδράσης (acetazolamide) και τουλάχιστον μερικώς προσθετική με χολινεργικούς αγωνιστές (pilocarpine).

Από κλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η latanoprost δεν εμφανίζει σημαντική επίδραση στην παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση του latanoprost στον αιματο-υδατοειδικό φραγμό.

Η latanoprost εμφάνισε αμελητέα ή καμία δράση στην ενδοφθάλμια αιματική κυκλοφορία όταν χρησιμοποιήθηκε στην κλινική της δόση και μελετήθηκε σε πιθήκους. Ωστόσο, ήπια έως μέτρια υπεραιμία του επιπεφυκότα ή του επισκληρίου μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της τοπικής θεραπείας.

Η χρόνια θεραπεία με latanoprost σε οφθαλμούς πιθήκων που είχαν υποστεί εξωπεριφακική αφαίρεση του φακού δεν επηρέασε τα αμφιβληστροειδικά αιμοφόρα αγγεία, όπως διαπιστώθηκε με αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη.

Η latanoprost δεν προκάλεσε διαρροή φλουορεσεΐνης στο οπίσθιο ημιμόριο σε ψευδοφακικούς ανθρώπινους οφθαλμούς στη διάρκεια βραχυχρόνιας θεραπείας.

Σε κλινικές δόσεις η latanoprost δεν βρέθηκε να έχει κανένα σημαντικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της latanoprost σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≤ 18 ετών απεδείχθει σε μία 12 εβδομάδων, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη της latanoprost σε σύγκριση με timolol, σε 107 ασθενείς διαγνωσμένους με οφθαλμική υπεertonία και παιδιατρικό γλαύκωμα. Τα νεογνά ήταν απαραίτητο να είχαν ηλικία κύησης τουλάχιστον 36 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε latanoprost 0,005% μία φορά ημερησίως ή timolol 0,5% (ή εναλλακτικά 0,25% για άτομα ηλικίας μικρότερης των 3 ετών) 2 φορές ημερησίως. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) από την έναρξη έως την Εβδομάδα 12 της μελέτης. Οι μέσες τιμές μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης στις ομάδες της latanoprost και timolol ήταν παρόμοιες. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν (ηλικίας 0 έως <3 ετών, 3 έως <12 ετών και 12 έως 18 ετών) η μέση μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης την Εβδομάδα 12, στην ομάδα της latanoprost, ήταν παρόμοια με αυτή της ομάδας της timolol. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην ηλικιακή ομάδα 0 - < 3 ετών βασίστηκαν μόνο σε 13 ασθενείς για τη latanoprost και δεν απεδείχθει σχετική αποτελεσματικότητα από τους 4 ασθενείς που εκπροσωπούσαν την ηλικιακή ομάδα 0 - < 1 ετών στην παιδιατρική κλινική μελέτη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για πρόωρα νήπια (με ηλικία κύησης μικρότερη των 36 εβδομάδων).

Οι μειώσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης στους ασθενείς της υποομάδας με πρωτοπαθές συγγενές/παιδικό γλαύκωμα ήταν παρόμοιες μεταξύ της ομάδας της latanoprost και της ομάδας της timolol. Η υποομάδα με μη-πρωτοπαθές συγγενές γλαύκωμα (π.χ. νεανικό γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, αφακικό γλαύκωμα) εμφάνισε παρόμοια αποτελέσματα με την υποομάδα του πρωτοπαθούς συγγενούς γλαυκώματος.

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση παρατηρήθηκε μετά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας (βλέπε Πίνακα) και διατηρήθηκε καθόλη τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της μελέτης, όπως στους ενήλικες.

Πίνακας: Μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (mmHg), την Εβδομάδα 12, ανά ομάδα ενεργούς θεραπείας και διάγνωση κατά την έναρξη

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Μέση τιμή έναρξης (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Εβδομάδα 12, Μεταβολή από τη Μέση τιμή Έναρξης [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
τιμή <i>p</i> έναντι timolol	0,2056			
	PCG* N=28	Non-PCG** N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Μέση τιμή έναρξης (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Εβδομάδα 12, Μεταβολή από τη Μέση τιμή Έναρξης [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
τιμή <i>p</i> έναντι timolol	0,6957	0,1317		

SE: τυπικό σφάλμα (standard error).

[†]Προσαρμοσμένη εκτίμηση, βασισμένη σε μία ανάλυση μοντέλου συμμεταβλητότητας (ANCOVA).

* PCG: Primary Congenital Glaucoma - Πρωτοπαθές Συγγενές Γλαύκωμα

** Non-PCG: Μη Πρωτοπαθές Συγγενές Γλαύκωμα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η latanoprost (μοριακό βάρος 432,58) είναι προφάρμακο ισοπροπυλικού εστέρα το οποίο είναι αδρανές ως έχει, αλλά μετά από υδρόλυση στο οξύ της latanoprost καθίσταται βιολογικά δραστική.

Το προφάρμακο εμφανίζει καλή απορρόφηση μέσω του κερατοειδούς χιτώνα και ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στο υδατοειδές υγρό υδρολύεται κατά τη διάρκεια της διέλευσής του μέσω του κερατοειδούς χιτώνα.

Κλινικές μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο υδατοειδές υγρό επιτυγχάνεται σε διάστημα περίπου δύο ωρών μετά την τοπική χορήγηση. Μετά την τοπική της εφαρμογή σε πιθήκους, η latanoprost κατανέμεται κυρίως στο πρόσθιο τμήμα, στους επιπεφυκότες και στα βλέφαρα. Μόνον ελάχιστες ποσότητες του φαρμάκου φθάνουν στο οπίσθιο ημιμόριο.

Δεν πραγματοποιείται σχεδόν καθόλου μεταβολισμός του οξέος της latanoprost στον οφθαλμό. Ο κυριότερος μεταβολισμός λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 17 λεπτά στον άνθρωπο. Οι κυριότεροι μεταβολίτες, οι μεταβολίτες 1,2-dinor και 1,2,3,4-tetranor ασκούν ελάχιστη ή καθόλου βιολογική δράση σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε πειραματόζωα και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία ανοιχτής επισήμανσης μελέτη φαρμακοκινητικής των συγκεντρώσεων του οξέος της latanoprost στο πλάσμα, διεξήχθη σε 22 ενήλικες και 25 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με οφθαλμική υπερτονία και γλαύκωμα. Όλες οι ηλικιακές ομάδες έλαβαν θεραπεία με latanoprost 0,005%, μία σταγόνα ημερησίως, σε κάθε οφθαλμό, για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Η συστηματική έκθεση του οξέος της latanoprost ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερη σε παιδιά ηλικίας 3 έως < 12 ετών και 6 φορές υψηλότερη σε παιδιά ηλικίας < 3 ετών, σε σύγκριση με ενήλικες, αλλά διατηρήθηκε ένα μεγάλο εύρος ασφαλείας αναφορικά με συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.9). Ο μέσος χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα ήταν 5 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης, για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής στο πλάσμα ήταν σύντομος (< 20 λεπτά), παρόμοιος για παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς και δεν είχε ως

αποτέλεσμα τη συγκέντρωση του οξέος της latanoprost στη συστηματική κυκλοφορία, σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οφθαλμική καθώς και η συστηματική τοξικότητα της latanoprost έχει διερευνηθεί σε πολλά είδη πειραματόζωων. Σε γενικές γραμμές, η latanoprost εμφανίζει καλή ανοχή με περιθώριο ασφάλειας μεταξύ της κλινικής οφθαλμικής δόσης και συστηματικής τοξικότητας τουλάχιστον 1.000 φορές. Έχει καταδειχθεί ότι υψηλές δόσεις latanoprost, περίπου 100 φορές την κλινική δόση/κιλό βάρους σώματος, που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε μη αναισθητοποιημένους πιθήκους, αυξάνουν την ταχύτητα της αναπνοής, αντανakλώντας πιθανώς σε κάποια μικρής διάρκειας βρογχόσπασμο. Σε μελέτες που διεξάχθηκαν με latanoprost σε ζώα δεν καταδείχθηκαν ιδιότητες ευαισθητοποίησης.

Κανένα τοξικό αποτέλεσμα στον οφθαλμό δεν διαπιστώθηκε με δόσεις μέχρι και 100 μικρογραμμάτων/οφθαλμό/ημέρα σε κουνέλια ή σε πιθήκους (η κλινική δόση είναι περίπου 1,5 μικρογραμμάριο/οφθαλμό/ημέρα). Ωστόσο, σε πιθήκους, καταδείχθηκε ότι η latanoprost προκαλεί αυξημένη χρώση της ίριδας.

Ο μηχανισμός της αυξημένης χρώσης φαίνεται να είναι η διέγερση της παραγωγής μελανίνης σε μελανοκύτταρα της ίριδας. Δεν έχουν παρατηρηθεί εκφυτικές (παραγωγικές) μεταβολές. Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας μπορεί να είναι μόνιμη.

Σε μελέτες χρόνιας οφθαλμικής τοξικότητας η χορήγηση latanoprost σε δοσολογία 6 μg/οφθαλμό/ημέρα έχει επίσης καταδειχθεί ότι εντείνει την αύξηση της μεσοβλεφάριας σχισμής. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναστρέψιμο και παρατηρείται σε δόσεις υψηλότερες από το επίπεδο της κλινικής δόσης. Το αποτέλεσμα αυτό δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο.

Η latanoprost βρέθηκε αρνητική σε δοκιμασίες αντίστροφης μετάλλαξης σε βακτηρίδια, σε μετάλλαξη γονιδίων σε λέμφωμα ποντικού και σε δοκιμασία μικροπυρήνα ποντικού. Παρατηρήθηκαν in vitro χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με προσταγλανδίνη F_{2a}, προσταγλανδίνη που βρίσκεται στη φύση, και το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η επίδραση αυτή είναι ταξική (CLASS EFFECT).

Επιπρόσθετες μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης σε in vitro/in vivo μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA σε αρουραίους ήταν αρνητικές και δείχνουν ότι η latanoprost δεν εμφανίζει μεταλλαξιογόνο δυναμικό. Οι μελέτες καρκινογόνου δράσης σε ποντίκια και αρουραίους ήταν αρνητικές.

Έχει βρεθεί ότι η latanoprost δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών πειραματόζωων. Στη μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους δεν παρατηρήθηκε καμία εμβρυοτοξικότητα σε ενδοφλέβιες δόσεις (5, 50 και 250 μg/Kg/ημέρα) latanoprost. Ωστόσο, η latanoprost προκάλεσε εμβρυοθανατηφόρα αποτελέσματα σε κουνέλια σε δόσεις 5 μg/kg/ημέρα και υψηλότερες.

Η δόση των 5 μg/Kg/ημέρα (περίπου 100 φορές την κλινική δόση) προκάλεσε σημαντική εμβρυοτοξικότητα που χαρακτηρίστηκε από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αργοπορημένης απορρόφησης και αποβολής καθώς και από μειωμένο βάρος του εμβρύου.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις για δυνατότητα πρόκλησης τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium chloride
Benzalkonium chloride
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Anhydrous disodium phosphate
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Από in vitro μελέτες έχει καταδειχθεί ότι προκαλείται κατακρήμνιση όταν οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν θειομερσάλη αναμειχθούν με Xalatan. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται φάρμακα του είδους αυτού, οι οφθαλμικές σταγόνες θα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν το πρώτο άνοιγμα: 2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 4 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C και να το χρησιμοποιήσετε εντός τεσσάρων εβδομάδων μετά το πρώτο άνοιγμα του φιαλιδίου.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σταγονομετρικό φιαλίδιο (5 ml) από πολυαιθυλένιο, είτε με βιδωτό πώμα και επίπωμα ασφαλείας από πολυαιθυλένιο, ή με βιδωτό πώμα και δακτύλιο ασφαλείας.

Κάθε σταγονομετρικό φιαλίδιο περιέχει 2,5 ml διάλυμα για οφθαλμικές σταγόνες που αντιστοιχεί σε περίπου 80 σταγόνες διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα,
Τηλέφωνο: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

32620/07/11-04-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

15 Δεκεμβρίου 1997 /11 Απριλίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10 Φεβρουαρίου 2014

ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 8,26 €

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ